

KONSTITUTIONELLE ENTWICKLUNGSVERZÖGERUNG
UND HYPOGONADISMUS

Führt die sogenannte

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

zur vollen Maturität,

oder persistiert teilweise eine Unterfunktion der Hoden?

Alois Bunk

—

1970

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und Hypo=
gonadismus

Führt die sogenannte Konstitutionelle Entwicklungs=
verzögerung zur vollen Maturität, oder persistiert
teilweise eine Unterfunktion der Hoden ?

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Alois Bunk

aus Dillingen/Do

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.D.KNORR
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.K.BETKE
Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 30.Mai 1978



MEINER MUTTER UND MEINER FRAU

1.1	Die Mutter	1
1.2	Die Frau	2
2.1	Die Mutter	3
2.2	Die Frau	4
3.1	Die Mutter	5
3.2	Die Frau	6
4.1	Die Mutter	7
4.2	Die Frau	8
5.1	Die Mutter	9
5.2	Die Frau	10
6.1	Die Mutter	11
6.2	Die Frau	12
7.1	Die Mutter	13
7.2	Die Frau	14
8.1	Die Mutter	15
8.2	Die Frau	16
9.1	Die Mutter	17
9.2	Die Frau	18
10.1	Die Mutter	19
10.2	Die Frau	20
11.1	Die Mutter	21
11.2	Die Frau	22
12.1	Die Mutter	23
12.2	Die Frau	24
13.1	Die Mutter	25
13.2	Die Frau	26
14.1	Die Mutter	27
14.2	Die Frau	28
15.1	Die Mutter	29
15.2	Die Frau	30
16.1	Die Mutter	31
16.2	Die Frau	32
17.1	Die Mutter	33
17.2	Die Frau	34
18.1	Die Mutter	35
18.2	Die Frau	36
19.1	Die Mutter	37
19.2	Die Frau	38
20.1	Die Mutter	39
20.2	Die Frau	40



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0075

INHALT :

1.0	Fragestellung und Einleitung	
1.1	Entwicklungsverzögerung und Hypogonadismus	S. 1
1.2	Geschichtlicher Rückblick	S. 3
2.0	Die Pubertät	
2.1	Pubertätsverlauf bei Knaben	S. 5
2.2	Reifestufen bei Knaben	S. 7
3.0	Die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)	
3.1	Klinik der KEV	S. 12
3.2	Abgrenzung der KEV zum Hypogonadismus	S. 13
4.0	Patientenauswahl und Methodik	
4.1	Patienten	S. 15
4.2	Klinische Untersuchungen	S. 16
4.3	Radioimmunologische Untersuchungen	S. 17
4.4	Problematik der Erstellung von Normalwerten	S. 17
5.0	Ergebnisse	S. 23
6.0	Statistische Auswertung der Ergebnisse	S. 27
7.0	Diskussion der Ergebnisse	S. 39
8.0	Zusammenfassung	S. 41
9.0	Literaturverzeichnis	S. 42

1.0 Fragestellung und Einleitung

1.1 Entwicklungsverzögerung und Hypogonadismus

In der vorliegenden Arbeit soll anhand verschiedener Parameter untersucht werden, inwieweit sich junge Männer hinsichtlich ihrer sexuellen Reifung altersentsprechend entwickelt haben, bei denen aufgrund des späten Pubertätbeginns eine sogenannte konstitutionelle Entwicklungsverzögerung diagnostiziert worden war.

Es handelt sich dabei um eine Entwicklungsverzögerung, von der vorwiegend männliche Patienten betroffen sind. Diese jungen Männer kommen ca zwei bis drei Jahre verspätet in die Pubertät, erreichen aber nach Abschluß der Reifungsentwicklung eine normale Maturität. Klinische Beobachtungen von länger dauernden Reifungsverzögerungen geben Anlaß zur Frage, ob das, was uns zunächst als konstitutionelle Entwicklungsverzögerung erscheint, nur Entwicklungsverzögerung ist, oder ob nicht doch bei vielen Patienten ein gewisser Grad von Hypogonadismus persistiert, so daß sie keine volle Maturität erreichen.

Der Beginn der sexuellen Reifung hat sich in den letzten Jahrzehnten zu immer jüngeren Altersgruppen hin verschoben. Der Menarchetermin gesunder junger Mädchen umfaßt heute die Zeitspanne zwischen $10\frac{3}{4}$ und $15\frac{1}{4}$ Jahren ($x \pm 2 \text{ Sigma}$) (37).

Liegt die Menarche jenseits der Vollendung des 13. Lebensjahres, so spricht man von einer 'Pubertas tarda'.

Bei Knaben setzt die Geschlechtsentwicklung rund zwei Jahre später ein. Eine Pubertas tarda liegt vor, wenn die Pubertät jenseits des vollendeten 15. Lebensjahres beginnt (37).

Bei Jungen dieses Alters ist eine fehlende oder ungenügende Pubertätsentwicklung ein Problem, das Eltern und Patienten im heutigen Zeitalter der Akzeleration und Betonung des Sexuellen besonders trifft. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine allgemeine körperliche Entwicklungsverzögerung vor, die oft hereditär bedingt ist und deswegen auch als konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät bezeichnet wird. Diese Spätentwicklung zeigt sich klinisch gewissermaßen als Verlängerung des physiologischen Hypogonadismus des Kindesalters.

Eine Übersicht über mögliche Ursachen eines Hypogonadismus gibt Tabelle 1 .

Tabelle 1 .: Einteilung des männlichen Hypogonadismus (19)

I. Primäre Testesinsuffizienz (Hypergonadotroper Hypogonadismus)

A. Tubuläre und interstitielle Insuffizienz

1. Kastrations-Syndrom

a) früh

b) spät

2. Connatale Anorchie

3. Totale Atrophie

4. Erb-leiden und degenerative Syndrome

5. Anti-Androgene ('Chemische Kastration')

B. Tubuläre Insuffizienz

1. Exogene Schädigungen

a) Entzündungen

b) Wärme (Fieber, Rückenmarksverletzungen,
bilateraler Kryptorchismus)

c) alpha- , beta- , gamma-Strahlen

d) Druck

e) toxisch

2. Germinalaplasie (del Castillo-Syndrom)

evtl. identisch mit 1.

3. XXY-Trisomie , 'echtes' chromatin-positives Klinefelter-Syndrom und andere chromosomale Aberrationen

4. Chromatin-negatives, 'falsches' Klinefelter-Syndrom

C. Interstitielle Insuffizienz

Männliches Klimakterium

Fortsetzung Tab. 1

II. Sekundäre Testesinsuffizienz (Hypogonadotroper Hypogonadismus)

A. Tubuläre und interstitielle Insuffizienz

1. Isolierter Gonadotropinausfall:

'Idiopathischer Eunuchoidismus mit tiefem FSH'

Kallman-Syndrom

Verzögerte Pubertät

Hypothalamische Schädigung

Funktioneller Gonadotropinausfall bei Hunger, bei Kachexie, Myxödem

2. Panhypopituitarismus, partielle Hypophyseninsuffizienz idiopathisch oder durch Hypophysenschädigung

3. Adrenogenitales Syndrom

B. Tubuläre Insuffizienz

Hemmung des FSH durch Östrogentherapie oder durch gestörten Abbau der Östrogene bei Lebercirrhose

C. Interstitielle Insuffizienz

'Fertile Eunuchen'

1.2 Geschichtlicher Rückblick

Obwohl auf 1000 Adolescenten etwa 25 Jungen mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (ex definitione !) kommen, ist diese Störung relativ unbekannt und wird viel zu selten diagnostiziert (3).

Nachdem die große Variationsbreite des Pubertätbeginns schon früher bekannt war, hat Rosenstern 1933 zweifelsfrei Patienten mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung beschrieben, als er über Fälle berichtete, bei denen weit außerhalb der Variationsbreite liegende Verzögerungen der Reifung auf endogener Basis vorkamem und das Endresultat doch der Norm entsprach (32).

Wilkins (38) hat 1950 dieses klinische Bild unter der Bezeichnung 'constitutional retarded growth and adolescent development' zusammengefaßt. Er hat auch als erster hervorgehoben, daß Längenwachstum und Skelettreifung bei diesen Kindern nicht erst zur Zeit der normalen Pubertät, sondern in der Regel von Anfang an verzögert verlaufen.

In Europa sind in den letzten Jahren Mitteilungen über größere Patienten-Reihen von Decourt u. Doumic (1958) (7), Bierich (1961) (4), Rappaport (1968) (28), Blunck et al. (1971) (6) und Prader (1970) (26) publiziert worden.

In allen Beobachtungsreihen überwiegt das männliche Geschlecht. Prader (26), Wilkins (38) und Bierich (4) sind jedoch der Ansicht, daß das Syndrom bei Knaben und Mädchen gleich häufig vorkommt. Hierfür sprechen unter anderem die Familienanamnesen, aus denen das häufige Auftreten des Syndroms bei den weiblichen Verwandten der Patienten hervorgeht.

Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf männliche Patienten.

2.0 Die Pubertät

2.1 Pubertätsverlauf bei Knaben

Voraussetzung für die Untersuchung von Jugendlichen ist die Kenntnis des normalen Pubertätsverlaufs. Tab. 2 zeigt die heute allgemein anerkannte Chronologie des Pubertätsverlaufs bei Jungen. Den normalen Mittelwerten liegen die Ergebnisse dreier Untersuchungsreihen aus Dänemark, Holland und England zugrunde.

Tab. 2 Mittlerer Pubertätsverlauf bei Knaben (25)
(Andersen 1968, van Wieringen et al. 1968,
Marshall und Tanner 1970)

	Beginn	Abschluß
Hodenvergrößerung	11 1/2	16
Pubesbehaarung	12 1/2	16 horizontal 18 1/2 Linea alba
Peniswachstum	13	15
Wachstumsschub	14 Gipfel	18 Ende
Stimmbruch	15 1/2	

(Alle Zahlenangaben erfolgen in Jahren)

Statistisches

Unterschiede der drei Untersuchungsreihen bis ein Jahr
Standardabweichungen (SD) etwa ein Jahr
Also sind: 2,5 % (+ 2 SD) um mindestens 2 (- 2 1/2)
Jahre verspätet
0,1 % (+ 3 SD) um mindestens 3 (- 3 1/2)
Jahre verspätet

Aus Tab. 2 geht hervor, daß der Beginn der Hodenreifung der Entwicklung der Sekundärmerkmale (Schambehaarung, Peniswachstum) und dem puberalen Wachstumsschub voran-

geht. Ein Jahr später tritt die erste Pubesbehaarung auf, und gleichzeitig beginnt die Penisvergrößerung. Während dieser Zeit beschleunigt sich das Wachstum, erreicht mit 14 Jahren einen Geschwindigkeitsgipfel, fällt dann wieder ab und hört mit 18 Jahren endgültig auf. Der Stimmbruch tritt erst mit 15 1/2 Jahren ein. Hoden und Penis vergrößern sich enorm rasch und gehen in wenigen Jahren vom infantilen ins adulte Stadium über. Die volle Ausreifung der spezifisch männlichen Schambehaarung (Stadieneinteilung nach Tanner (33) siehe Tab. 3) beansprucht dagegen längere Zeit.

Tab. 3 Stadieneinteilung der Schambehaarung (Pubes) nach Tanner (33)

- P₁ : Keine Behaarung
- P₂ : Wenige Schamhaare um Peniswurzel resp. um Labia majora, auf Photo des ganzen Körpers nicht zu erkennen.
- P₃ : Kräftige Behaarung von umschriebener Ausdehnung, auf Photo sichtbar.
- P₄ : Kräftige Haare wie beim Erwachsenen, aber geringere Ausdehnung.
- P₅ : Ausgedehnte, kräftige Behaarung, nach oben horizontal begrenzt, seitlich auf Oberschenkel übergreifend.
- P₆ : Dreieckige Ausweitung gegen den Nabel

Neben den genannten Mittelwerten ist die Kenntnis der normalen Streubreiten wichtig. Sie umfassen zwei Standardabweichungen oder 95 % aller erfaßten Jugendlichen. Demnach tritt die Pubertät bei 2,5 % der Untersuchten mit einer Verspätung von mehr als zwei bis zweieinhalb Jahren und bei 0,1 % sogar mit mehr als drei bis dreieinhalb Jahren auf.

2.2 Reifestufen bei Knaben

Eine Möglichkeit der Beurteilung des pubertären Entwicklungsstandes stellt die Zuordnung des Patienten zu einer bestimmten Entwicklungsstufe dar, wie sie Greulich (13) vorgeschlagen hat. Demnach sind folgende Reifestufen zu unterscheiden:

- Stufe 1 Äußeres Genitale kindlich; am Stamm und an den Extremitäten nur unpigmentiertes Flaum- und Übergangshaar.
- Stufe 2 (Meist) beginnende Vergrößerung der Testes. An der Basis des Penis einzelne gering pigmentierte, im übrigen unpigmentierte, aber etwas längere Haare als auf Stufe 1.
- Stufe 3 Penis deutlich vergrößert, erste kräftigere, voll pigmentierte Schamhaare; oft leicht pigmentiertes Haar an Lippe und Wangen.
- Stufe 4 Weitere Vergrößerung von Testes und Penis; an den Oberschenkeln und entlang der Linea alba noch keine pigmentierten Haare, deutlich ausgeprägte Gesichtsbehaarung, besonders an der Oberlippe, vor den Ohren und am Kinn. Circumanal- und Axillarhaare gewöhnlich deutlich entwickelt.
- Stufe 5 Penis und Testes nahezu von Erwachsenengröße. Schamhaar gewöhnlich in Menge und nach Aussehen wie beim Erwachsenen. Bei konstitutionell stärker behaarten Individuen kräftig pigmentiertes Haar an Oberschenkeln und Linea alba. Variable Mengen, kräftige Terminalhaare an Oberlippe, Kinn und Wangen. Circumanal- und Axillarhaar voll entwickelt.

Ein sehr wichtiger Indikator der physiologischen Reife ist das Skelettalter. Ducharme et al. (9) haben eine positive Korrelation für Dehydroepiandrosteron, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron und das Knochenalter bei Jungen

nachgewiesen. Wahrscheinlich wird die hormonelle Steuerung des Knochenalters, wie die Reifung des Kindes überhaupt, genetisch determiniert. Die zeitliche Streubreite der einzelnen Parameter ist für das Knochenalter kleiner als für das chronologische Alter. Die 95 % aller Individuen umfassende Streubreite beträgt in Bezug auf das Knochenalter nur etwa $\pm 1 \frac{1}{2}$ Jahre gegenüber der des chronologischen Alters von etwa $\pm 2 \frac{1}{2}$ Jahren (25). Die körperlichen Veränderungen in der Pubertät sind beim Mann abhängig von der testikulären und wahrscheinlich in geringerem Maße von der adrenalen Androgensekretion. Androgene stimulieren das Größenwachstum von Penis und Hoden. Sie sind verantwortlich für die Ausbildung von Pubes-, Axillar-, Gesichts-, und Körperbehaarung. Außerdem beeinflussen sie das Längenwachstum, die Skelettreifung und Zahl und Größe der Muskelzellen. Die Hoden sezernieren Testosteron und Dihydrotestosteron, den 5- alpha- reduzierten Abkömmling von Testosteron, der auf zellulärer und nukleärer Ebene metabolisch aktiv ist. Unter dem Einfluß der verstärkt sezernierten Androgene der Keimdrüsen kommt es in der Nebennierenrinde zur Blockierung der 3- beta- Hydroxysteroiddehydrogenase- delta 4- delta 5- Isomerase (Teller 34). Die Folge ist eine verstärkte Sekretion von Vorstufen der Cortisolsynthese (besonders von delta- 5 - Steroiden). In erster Linie handelt es sich dabei um Dehydroepiandrosteron, das auch in Testosteron umgewandelt werden kann. Die Nebennierenandrogene werden ebenfalls verstärkt gebildet (z. B. 11 - Hydroxy - delta 4 Androstendion). Im Plasma ist ein Anstieg des Dehydroepiandrosterons und des Androsterons feststellbar. Während sich die Plasmatestosteronwerte von Knaben mit präpubertärem Reifestatus bis zum Alter von 9- 11 Jahren um 10 ng/100 ml Plasma bewegen (17, 12, 1, 10), steigen sie bei Beginn der Pubertät in kurzer Zeit sehr schnell an. Radioimmunologisch ermittelte Werte für das Kindesalter entsprechen den gaschromatographisch bestimmten Werten nur dann, wenn vor den Radioimmunoassay ein chromatographischer Schritt eingeschaltet wurde. Methoden, die direkt radioimmunologisch im Plasma messen, ergeben zu hohe Werte für das

Kindesalter.

Den starken Anstieg der Plasmatestosteron-, Dihydrotestosteron- und Androstendionwerte zu Beginn und im Verlauf der Pubertät zeigt Tab. 4

Tab. 4 Plasmaandrogenwerte in Abhängigkeit von den Pubertätsstadien (nach Root A. W. 30)

	T	DHT	Androstendion
P ₁	17-25	4	60-60
P ₂	25-85	4	60-62
P ₃	52-328	10	60-62
P ₄	134-532	25	43
P ₅	293-564	38	78

Alle Angaben erfolgen in ng/100 ml Plasma

Abkürzungen: T= Testosteron, DHT= Dihydrotestosteron

Messungen von Faiman und Winter (11) und Knorr et al. (17) bestätigen den starken Anstieg der Plasmaandrogene bei Knaben im Alter zwischen 12 und 14 Jahren (16). Dieser Anstieg markiert den Beginn der Pubertät. Zwei bis vier Jahre zuvor kann bereits ein Anstieg des Dehydroepiandrosterons, null bis zwei Jahre zuvor ein Anstieg von Androstendion nachgewiesen werden (9). Welche Rolle Androstendion bzw. Dehydroepiandrosteron bei der Auslösung der Pubertät spielen, muß noch offen bleiben. Wahrscheinlich haben sie eine permissive Wirkung auf die Veränderungen in der Achse Hypothalamus- Gonaden während der Pubertät.

Während bekannt ist, daß Testosteron beim Mann die Ausschüttung von LH hemmt, wird der Mechanismus der Kontrolle von FSH zur Zeit noch diskutiert.

Das FSH, das speziell die letzten Stadien der Spermatogenese beeinflusst, zeigt in einer der vorliegenden Studien einen

langsamen Anstieg in der Serumkonzentration zwischen der Geburt und dem neunten Lebensjahr und einem weiteren signifikanten Anstieg zwischen sechs und zehn Jahren. In den meisten Studien steigen die FSH - Serum - Werte im Frühstadium der Pubertät signifikant an (vgl. Tab. 5).

Aufgabe des LH ist es, die Reifung der Leydigzellen und die Ausschüttung von Testosteron zu stimulieren. Die Rolle des LH in den Anfangs - und Endstadien der Spermatogenese ist noch unklar. Die Serumkonzentration von LH steigt langsam zwischen der Geburt und dem neunten Lebensjahr und dann rasch bis zum Pubertätsbeginn. In den meisten Berichten ist ein deutliches Ansteigen der LH - Serum - Werte am Anfang der Pubertät zu erkennen. Davon abweichend gibt es in einem Bericht kein signifikantes Anwachsen der Serum - LH - Werte am Anfang, sondern erst am Ende der Pubertätsentwicklung.

Tab. 5 Serumwerte für LH und FSH beim Mann in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach Root (30)

LH (mI.U. of 2nd IRP- HMG/ ml.)

Alter	A	B	C	D	E	F
1-2	4.0					5.4
3-4	4.8			2.2		5.9
5-6	4.4	3.4				6.8
7-8	4.4		1.1	2.0		7.7
9-10	4.8	4.8	0.9			8.6
11-12	3.5	6.8	2.1	2.7		9.0
13-14	5.8	9.4	4.1	3.7		11.3
15-16	8.4	9.0	4.0	4.3		14.0
17-18	7.6	14.1		12.8		18.5
19-20	7.5					16.2
P-1		3.9			2.5	7.4
P-2		6.8			3.5	10.1
P-3		8.5			3.8	14.0
P-4		9.5				18.5
P-5		11.8			3.9	16.2
Erw.	11.1	10.9		8.8	4.6	19.4

Fortsetzung Tab. 5

FSH (mI.U. of 2nd IRP - HMG/ ml)

Alter	A	B	C	D	E	F
1-2	2.2					3.5
3-4	2.3					3.8
5-6	3.0					3.7
7-8	2.5	4.2	3.2			5.0
9-10	2.8	5.4	5.2			5.2
11-12	3.0	5.6	8.4			6.3
13-14	4.1	8.1	10.2			6.8
15-16	8.0	8.7				7.9
17-18	7.8	9.2				7.9
19-20	8.0					10.1
P-1		4.5			1.4	4.6
P-2		5.9			1.7	6.5
P-3		8.1			3.1	7.9
P-4		8.5				7.9
P-5		7.2			4.5	10.1
Erw.		7.4			5.6	8.5

Anmerkungen zu Tab. 5 : Die einzelnen Studien wurden vereinfachend mit A, B, C, D, E, F bezeichnet:

A = Ann Arbor (20), B = Baltimore (24), C = Cleveland (36, 41, 42), D = Philadelphia (31), E = San Francisco (15), F = Winnipeg (40).

Die Altersangaben erfolgen in Jahren, bzw in Pubertätsstadien (P-1 - P-5).

Auf weitere hormonelle Veränderungen in der Pubertät (z. B. Schilddrüsenhormon) wird hier nicht eingegangen, da für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung bei Reifungsverzögerungen noch keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen.

3.0 Die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

3.1 Klinik der KEV

Sind bei einer Verzögerung von Entwicklung und Pubertät ungünstige sozioökonomische Faktoren und Unterernährung als Ursachen ausgeschlossen, so ist die Möglichkeit einer Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung in Erwägung zu ziehen. Der Spätentwickler ist gegenüber seinen Altersgenossen kleiner und zeigt nicht die rasche Zunahme der Muskulatur und Muskelkraft, die für die Pubertät typisch ist. Die jüngeren Patienten werden von ihren Eltern wegen ihres Minderwuchses vorgestellt, die älteren vornehmlich wegen des Nichterreichens der Pubertät. Meist handelt es sich um einen 14 - 16 - jährigen Jungen, der in Größe und Aussehen einem 11 - 13 - jährigen gleicht. Er zeigt keine, oder fast keine Pubesbehaarung und keine, oder nur geringe Penisvergrößerung. Demgegenüber ist der Hoden jedoch deutlich vergrößert. Oft ergibt die Familienanamnese, daß der Vater und/ oder die Mutter ebenfalls Spätentwickler waren. Bierich (4) gibt die familiäre Häufung des Syndroms mit etwa 50 % der Fälle an. Das Menarchealter der Mutter und der Unterschied zwischen der jetzigen Größe des Vaters und der Größe bei der militärärztlichen Untersuchung sind brauchbare Kriterien für das Pubertätsalter der Eltern.

Bei der benignen Verzögerung von Wachstum und Pubertät ist das Knochenalter ebenfalls verzögert. Längenalter und Knochenalter liegen im gleichen Bereich. Beide Größen sind gegenüber dem chronologischen Alter annähernd gleich retardiert. Die Wachstumskurve liegt präpubertär meist unter der dritten Perzentile gleichaltriger Kinder und verläuft einigermaßen parallel zu ihr. Sie erreicht erst im Verlauf des Pubertätswachstumsschubes den Normalbereich.

Die sexuelle Entwicklung ist gegenüber dem Lebensalter durchschnittlich um drei Jahre verzögert. Dementsprechend besteht zwischen der Geschlechtsentwicklung und dem in gleicher Weise retardierten Skeletalter eine weit bessere Übereinstimmung als zwischen der Geschlechtsentwicklung und dem Lebensalter. Die Patienten gelangen ex definitione stets zur vollen Geschlechtsreife. Die Bestimmung der zukünftigen Erwachsenen-

größe aus Knochenalter und Größe ergibt normale Werte.

Bei der guten Prognose der benignen Verzögerung von Wachstum und Pubertät besteht keine somatische Indikation für eine Testosterontherapie zur symptomatischen Förderung. In leichten Fällen genügt die entsprechende Aufklärung. Liegt aber ein " seelischer Notstand " vor, kann eine Testosteronbehandlung zwingende psychosoziale Indikation sein. Dabei ist eine volle physiologische Ersatzdosis (z. B. monatlich 250 Milligramm Methyltestosteron per os) angezeigt, die bis zum Erreichen eines Knochenalters von 13 Jahren durchgeführt werden soll. Dann wird die Pubertätsentwicklung mit normaler Hodenreifung von selbst sichtbar weitergehen. Eine solche Testosteronbehandlung kann besonders wichtig sein, weil psychische Störungen des Pubertätsalters nur zu einem kleinen Teil direkte Folge einer hormonellen Dysfunktion, vor allem aber Folge einer verspäteten Pubertät sind, selbst dann, wenn ihr Eintreten noch innerhalb an sich normaler Zeit erfolgt. Das in seiner sexuellen Reifung verzögerte Kind verliert, eben weil es den altersgemäßen Aufforderungscharakter noch nicht hat, oft recht rasch seinen bisherigen Kontakt mit den Gleichaltrigen (Züblin (43)) .

3.2 Abgrenzung der KEV zum Hypogonadismus

Das Thema der vorliegenden Untersuchung leitet sich von der Schwierigkeit ab, die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung in der Praxis gegenüber den verschiedenen Formen des Hypogonadismus abzugrenzen. Diese Abgrenzung wird durch die nicht ausreichende Definition des Zeitablaufs der pubertären Veränderungen bei Jungen mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung noch erschwert. So berichten Kulin und Reiter (18) über Fälle von verzögerter Pubertät, die relativ rasch pubertäre Veränderungen zeigten, sobald der Beginn der Pubertät eingetreten war. Andere Fälle blieben ein diagnostisches " Dilemma ", obwohl Familienanamnese und körperliche Entwicklung sorgfältig beobachtet und beachtet wurden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist also zu prüfen, ob Jungen, die klinisch das Bild der KEV bieten, alle verspätet

eine normale Maturität erreichen oder teilweise latent hypogonadal bleiben. dies ist das Thema der vorliegenden Untersuchung.

Da bisher wenige Patienten mit KEV im Erwachsenenalter nachuntersucht wurden, erscheint eine endgültige Prognose in manchen Fällen noch nicht möglich. Daß sie im allgemeinen günstig ist, bestätigen z.B. Nachuntersuchungen von Blunck, Gierthmühlen und Bierich (1971) (5) , die bei sieben nachuntersuchten Patienten eine vollständige sexuelle Reifung fanden. In den folgenden Kapiteln wird versucht, anhand wesentlicher Reifungskriterien eine Einordnung des jetzigen Entwicklungsstandes von männlichen Patienten vorzunehmen, bei denen vor Jahren eine KEV diagnostiziert worden war.

4.0 Patientenauswahl und Methodik

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 19 Patienten im Alter zwischen 17⁵/12 und 24¹¹/12 Jahren untersucht. Alle Patienten waren innerhalb der letzten Jahre wegen verzögerter Pubertät in Behandlung.

Die Aufnahme erfolgte im Alter von 12 - 16 Jahren.

Bei allen Patienten wurde ein Klinefelter-Syndrom ausgeschlossen (200 Zellkerne im Wangenabstrich chromatin-negativ) .

Die Überwachung der Patienten in der Pubertät erfolgte entsprechend der Symptomatik des Einzelfalles. War die Pubertätsentwicklung einmal in Gang gekommen, spontan oder nach kurzdauernder Androgentherapie (z.B. Fluoxymesteron), blieben die Patienten in der Behandlung des Hausarztes bzw suchten keinen Arzt mehr auf, wenn die weitere Entwicklung unauffällig verlief.

Eine andere Gruppe der Patienten, die entsprechend ihrem Knochenalter bereits in die Pubertät eingetreten war, dann aber starke Verzögerungen im spontanen Pubertätsverlauf zeigte, wurde in kürzeren Abständen kontrolliert (Korrelation Gewichts- , Längen- , Knochenalter, Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin, Pubes, Testes, Crines, evtl auch kurzfristige Hormontherapie).

Alle Patienten wurden zur Zeit der Nachuntersuchung nicht mehr wegen ihrer verzögerten Pubertät behandelt. Auch sonst waren weder akute noch chronische Krankheiten bekannt.

Überraschenderweise war ein hoher Prozentsatz der angeschriebenen Patienten grundsätzlich zu einer Nachuntersuchung bereit. Beruf und Wohnsitz (über ganz Süddeutschland verteilt) brachten jedoch erhebliche Schwierigkeiten mit sich, einen Untersuchungstermin zu vereinbaren. So erstreckten sich die Untersuchungen vom Juli 1975 bis zum November 1975.

Ein Patient, der sich zu diesem Zeitpunkt im Ausland aufhielt, konnte erst während des Weihnachtsurlaubes im Dezember untersucht werden.

Über zwei Drittel der Probanden wurden zwischen 15 und 18 Uhr nachuntersucht.

Zur Durchführung der Hormonuntersuchungen wurden 20 ml Blut durch Punktion einer Armvene entnommen. Das Serum wurde mittels

Zentrifugation abgetrennt und bis zur Bestimmung der Hormonwerte durch Radioimmunoassay bei -12°C gelagert.

Um möglichst exakte Vergleichswerte zu erzielen, werden die Hormonwerte der nachuntersuchten Patienten mit verzögerter Pubertät mit den Werten einer Gruppe ($n = 16$) gesunder junger Männer gleichen Alters verglichen.

Es wurden dazu insgesamt 16 Gymnasiasten und Medizinstudenten untersucht.

4.2 Klinische Untersuchungen

Auf folgende Reifungskriterien hin wurden die Patienten untersucht :

1. Körperlänge in cm
2. Körpergewicht in kg
3. Pubesstadium
4. Ausmaß der Körperbehaarung (z.B. auch Frage nach der Häufigkeit der Rasur)
5. Pubertätszeichen (Gynäkomastie, Striae distensae, Akne)
6. Serumhormonwerte: Testosteron, Androstendion, LH, FSH

Außerdem wurde versucht in einem Gespräch mit den Patienten zu erfragen, wie sie die besondere Situation ihrer verzögerten Entwicklung bewältigt haben und welche Auswirkungen diese besondere Situation auf ihr Verhältnis zur Umwelt hat bzw nicht hat.

Die Bestimmung des Pubesstadiums erfolgte nach dem Schema von Tanner (oben angegeben) .

Für die Beurteilung der Körperbehaarung wurde folgende Stadieneinteilung verwendet:

- Stadium 1 : Fehlende Axillarbahaarung
Stadium 2 : Einzelne wenige Axillarhaare
Stadium 3 : Kleines geschlossenes Feld von Axillarhaaren
Stadium 4 : Mittelgroßes geschlossenes Feld von Axillarhaaren
Stadium 5 : Großes geschlossenes Feld von Axillarhaaren mit Übergreifen auf den Thorax

Zur Messung der Hodengröße wurde ein Orchidometer (nach Prader) mit Ellipsoiden vom Volumen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20 und 25 ml verwendet.

4.3 Radioimmunologische Untersuchungen

Die Hormone LH und FSH wurden mit der Cea-Ire-Sorin- (CIS) Gonadotropin-Radioimmunoassay-Methode bestimmt.

CEA - Département des Radioéléments, B.P. n° 21, Gif - sur - Yvette Tél. 941.80.00 / Telex 27621

IRE - Institut National des Radioéléments, 2400 Mol
Tél. (014) 325.76 / Telex (011) 32405

Sorin - Centro Ricerche Nucleari, 13040 Saluggia (Vercelle)
Tel. (0161) 48155 / Telex 20064 , Sorinsal

Die Radioimmunologische Methode zur Bestimmung von Plasma-testosteron folgte den bei Bidlingmaier (3) aufgeführten Angaben. Durch Immunisierung von Kaninchen mit einem Testosteron-3-O-caboxymethyl-oximrinderalbuminkonjugat wurde das Antiserum gewonnen, mit dem der Ansatz durchgeführt wurde. Der zweimaligen Steroidextraktion durch Äther folgt die Abtrennung und Reinigung des Testosterons über eine Säulenchromatographie mit Sephadex LH 20 und die radioimmunologische Bestimmung. Über die Zugabe eines internen Standards wurden Aufarbeitungsverluste ermittelt.

Die Androstendionfraktion wurde nach Abtrennung durch Säulenchromatographie wie die Testosteronfraktion weiterbehandelt. (Natürlich mit dem entsprechenden spezifischen Antiserum).

4.4 Problematik der Erstellung von Normalwerten

Vergleicht man z.B. die gemessenen Werte für Testosteron mit "Normalwerten" aus neueren Studien, so zeigen sich schon innerhalb der "Normalwerte" je nach Bestimmungsmethode sehr starke Schwankungen (vgl dazu Tab. 6) .

Auch innerhalb der Bestimmungen mit radioimmunologischen Methoden differieren die Mittelwerte noch ganz erheblich.

Um zusätzliche Fehlerquellen infolge unterschiedlicher Laborbedingungen bei der Bestimmung möglichst gering zu halten, ist ein Vergleich mit eigenen Werten unerlässlich. So ist die Konstanz von Material, Geräten und Personal am ehesten gewährleistet.

Tabelle 6 : Übersicht über Plasma-Testosteronwerte bei Männern (nach B.M.Williams (39))

Methode	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite	Autor
Fluorimetrie	560		100-980	Forchielli et al. (1963)
Doppelisotopen	800	250	-	Riondel et al. (1963)
Methode	740		490-980	Hudson et al. (1963)
	700	230	320-1070	Burger et al. (1964)
	740	260	440-1300	Kirschner et al. (1965)
	740	260	360-1170	Bardin + Lipsett (1966)
Gaschromatographie	420	120		Brownie et al. (1964)
	528	261	238-1195	Collins et al. (1968)
Assay mit komp. Prot.-Bindungs- methode	680	180	450-960	Mayes u.Nugent (1968)
	644	179	360-1100	Pizarro u. Arrendondo (1969)
	533	259	238-1001	Rosenfield et al. (1969)
	560	230	320-820	Liberti et al. (1970)
	1030	390	490-2150	Anderson (1970)

Forts. Tab.6 :

Methode	Mittel= wert	Standard= abweichung	Spannweite	Autor
Radio= immuno= assay	590	149	365-815	Furuyama et al. (1970)
	667	248	---	Chen et al. (1971)
	596	202	---	Ismail et al. (1972)
	709	143	450-1100	Dufau et al. (1972)
	784	238	400-1200	Williams et al. (1974)

Alle Ergebnisse sind angegeben in ng/100 ml Serum

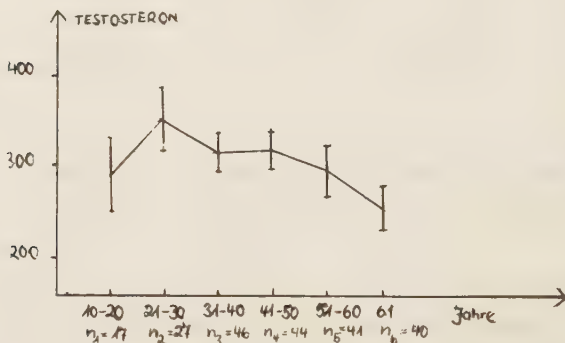
Untersuchungen von Nieschlag (23) zeigen den Einfluß des Alters auf die endokrine Funktion der Testes des erwachsenen Mannes (vgl dazu Tab.7) .

Tabelle 7 : Testosteron- , LH- , FSH-Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach Nieschlag (23))

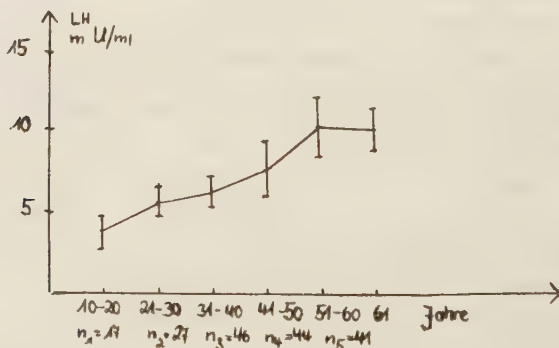
	20-60 Jahre (n=19)	61-90 Jahre (n=16)
Test. im Plasma (ng/100ml)	742 ± 34	607 ± 38
LH im Plasma (mU/ml)	9,0 $\pm 0,6$	13,1 $\pm 1,4$
FSH im Plasma (mU/ml)	2,2 $\pm 0,3$	3,4 $\pm 0,8$

Vermeulen et al. (35) fanden schon 1972 für Testosteron unterschiedliche Plasmaspiegel für die einzelnen Altersgruppen. Im Folgenden (Fig. 1 - 3) sind die Untersuchungsergebnisse von H. Bauer, G. Biro und K. F. Weinges (2) wiedergegeben, die 1974 Plasmamittelwerte für Testosteron, LH, FSH für die Altersgruppen zwischen 10 und 60 Jahren angegeben haben.

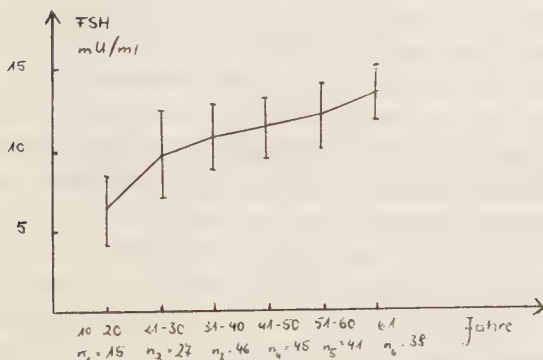
Figur 1 : Testosteron - Serum - Mittelwerte und Mittelwerts-Konfidenzgrenzen bei Männern (nach H. Bauer, G. Biro und K. F. Weinges - 1974)



Figur 2 : LH - Serum - Mittelwerte und Mittelwerts - Konfidenzgrenzen bei Männern (nach H. Bauer, G. Biro und K. F. Weinges - 1974)



Figur 3 : FSH - Serum - Mittelwerte und Mittelwerts-Konfidenzgrenzen bei Männern (nach H.Bauer, G.Biro und K.F.Weinges - 1974)



Mögliche Schwankungen bzw individuelle Rhythmen der Hormonsekretion wurden bei der Bestimmung nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist korrekt, da circadiane Schwankungen der Testosteron-Plasma-Werte zwar zu erkennen sind, die Diskussion über Art und Ausmaß dieser Konzentrationsveränderungen jedoch noch nicht abgeschlossen ist .

Während einige Autoren von einer eher unregelmäßigen Sekretion sprechen, werden zur Erklärung "episodischer" Sekretionen von Testosteron die Existenz eines Tagesrhythmus (Leymarie et al. (22)), eines Monatsrhythmus (Doering et al. (8)) und sogar eines Jahresrhythmus (Reinberg et al. (29)) angegeben, der in der Lage ist, minimale Tagesschwankungen zu überdecken. Daraus wurde die Forderung abgeleitet, bei künftigen Untersuchungen Jahr, Monat und Tageszeit der Blutentnahme anzugeben und die Synchronisation der Patienten. Untersuchungen von Murray et al. (22) zeigen, daß es zwar Schwankungen im LH-Tagesprofil gibt; ein bestimmter Tagesrhythmus ist dabei jedoch nicht zu erkennen.

Die oben angegebenen unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Autoren sprechen nicht gegen die Verwendung eines gemessenen Hormonwerts zur labortechnischen Ergänzung einer klinischen Untersuchung. Auch ohne die exakte Bestimmung eines

wie auch immer bestehenden individuellen oder objektivierbaren Sekretionsrhythmus - ein Weg, der bei der aufwendigen Bestimmung mit radioimmunologischen Methoden heute in der klinischen Praxis sowieso nicht durchführbar wäre - erlaubt eine singuläre Hormonbestimmung eine gewisse Beurteilung der endokrinen Situation eines Patienten.

Entscheidend bei der Beurteilung ist bei der großen individuellen Streubreite der Hormonwerte maturer Patienten die Überschreitung gewisser Minimalwerte bei Erwachsenen bzw wie bei der vorliegenden Untersuchung der Vergleich mit Gleichaltrigen bei noch nicht sicher abgeschlossener Reifungsentwicklung. Da sich zudem individuelle Schwankungen beim stat. Vergleich von zwei Kollektiven weitgehend aufheben, erlauben die vorliegenden Ergebnisse eine klinisch durchaus brauchbare Beurteilung der Maturität der KEV- Patienten.

5.0 Ergebnisse

Die Tabellen 8 und 9 fassen alle Ergebnisse der Nachuntersuchung zusammen.

Kollektiv 1 : Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Tab. 8 Ergebnisse der Nachuntersuchung von Patienten mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Pat. No	Alter in Jhr.	K.-Länge in cm	Gewicht in kg	Crines	Pubes	Testes in ml
1	17 ⁵ /12	172	59	2	4	6/10
2	17 ⁶ /12	161	52,5	4	5	15/12
3	18 ² /12	163,8	60,5	2	-3	17/15
4	18 ⁴ /12	161,5	48,7	4	5	20/10
5	18 ² /12	165	52	5	6	22/22
6	18 ⁷ /12	176	62,5	-	-5	15/15
7	19 ⁵ /12	174,5	65	4	5	25/25
8	19 ⁶ /12	168	63,5	4	5	20/12
9	19 ⁸ /12	178	57	3	4-	12/10
10	20 ⁴ /12	159	58	5	6	25/6
11	20 ¹¹ /12	173,4	59	5	5-	15/20
12	21 ⁶ /12	167	62,5	4	-5	18/18
13	21 ¹⁰ /12	174	63	5	6	25/25
14	22 ⁷ /12	166	59	2	-5	12/10
15	23 ¹ /12	167,5	68	5	5!	25/25
16	23 ¹ /12	175	58,5	-5	6	20/20
17	23 ² /12	153,5	48	-5	6	20/20
18	24 ⁷ /12	175	71	4	6	25/30
19	24 ¹¹ /12	168,5	61	3-	-5	25/20

Tab. 9 Ergebnisse der Nachuntersuchung bei Patienten mit
Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Pat. No	Testosteron in ng/dl	Androstendion in ng/dl	LH in ng/ml	FSH
1	160	88	1,4	4,6
2	311	120	2,0	2,2
3	319	94	1,9	1,7
4	357	60	3,2	12,3
5	339	113	0,6	1,1
6	421	105	1,2	1,5
7	405	83	2,0	0,7
8	315	80	0,75	2,1
9	98	54	1,5	1,0
10	456	-	1,7	2,5
11	395	146	1,4	1,5
12	537	114	1,9	1,9
13	394	95	1,2	0,7
14	319	100	3,2	1,3
15	660	190	2,6	1,9
16	371	113	2,2	1,3
17	301	132	1,3	1,2
18	266	155	1,0	1,5
19	406	166	2,8	1,75

Die Tabellen 10 und 11 fassen die Untersuchungsergebnisse
des Vergleichskollektivs zusammen.

Kollektiv 2 : 16 gesunde männliche Versuchspersonen

Tab. 10 Ergebnisse der Untersuchung des Vergleichskollektivs

V. P. No	Alter in Jhr.	K.-Länge in cm	Gewicht in kg	Crines	Pubes	Testes in ml
1	17 ¹⁰ /12	174	64	3	5-	10/8
2	17 ¹⁰ /12	180	73	4-5	6	15/14
3	17 ¹¹ /12	170	50	2	4-5	17/13
4	18 ⁶ /12	180	68	3-	5-	8/8
5	19 ⁷ /12	179	74	5	6	15/12
6	19 ¹¹ /12	184	74	4-5	6	23/18
7	20 ¹ /12	193	90	4	6	23/20
8	20 ⁷ /12	192	79	3-4	6	25/25
9	20 ⁷ /12	170	60	4	6	23/23
10	21 ⁹ /12	168	56	3-4	6	15/12
11	22	181,5	72	-5	6	25/25
12	23 ⁸ /12	174	68	5	6	18/18
13	23 ¹⁰ /12	173	68	-4	6	22/22
14	24 ¹ /12	170	68	5	6	17/18
15	24 ⁹ /12	188	71	4-5	6	23/20
16	24 ¹¹ /12	178	75,5	5	6	20/15

Tab. 11 Ergebnisse der Nachuntersuchung des Vergleichs =
kollektivs

V. P. No	Testosteron in ng/ dl	Androstendion in ng/ dl	LH in ng/ ml	FSH
1	428	111	3,0	3,9
2	350	145	2,3	5,0
3	410	100	2,8	2,65
4	375	105	2,7	4,0
5	455	102	2,4	1,95
6	346	66	1,8	3,2
7	566	87	2,0	1,7
8	426	142	1,9	1,6

Forts. Tab. 11

V. P.	No	Testosteron in ng/ dl	Androstendion in ng/ dl	LH in ng/ ml	FSH in ng/ ml
9	487		203	1,85	1,35
10	470		144	2,15	6,3
11	300		123	2,0	0,5
12	645		171	2,7	0,8
13	714		138	4,0	2,0
14	468		210	2,3	4,4
15	885		200	2,7	0,8
16	381		134	2,5	2,3

Alle in den Tabellen 8 - 11 angegebenen Werte für LH und FSH sind ng/ ml, alle Werte für Testosteron und Androstendion ng/ dl! 1 mg FSH entsprechen dabei 3500 IU 2nd IRP, 1 mg LH hat die biologische Aktivität von 2000 IU 2nd IRP!

Auf Fragen nach Beziehungen zur Umwelt, besonders aber zum anderen Geschlecht gaben fast alle Patienten spontan an, nicht, oder nicht mehr unter dem verspäteten Auftreten sek. Geschlechtsmerkmale wie Stimmbruch, Bartwuchs etc. zu leiden. Bei näherem Befragen stellte sich jedoch heraus, daß gerade die jüngeren unter ihnen Kontaktschwierigkeiten zu Altersgenossen hatten und zum Teil noch haben.

6.0 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Für Testosteron ergaben sich folgende Werte:

KEV - Patienten:	Mittelwert:	359 ng/ dl
	Standardabw. (s):	122 ng/ dl
	Spannweite:	98 - 660 ng/ dl
Kontrollgruppe:	Mittelwert:	482 ng/ dl
	Standardabw. (s):	153 ng/ dl
	Spannweite:	300 - 885 ng/ dl

Im Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben (U- Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (vgl. Tab. 12) ergibt sich bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 74. Die kleinere Testgröße U_2 , die Zahl 73, liegt somit unter dem kritischen Wert. Das bedeutet die Verwerfung von H_0 und die Annahme von H_1 :

Die Meßdaten (Testosteron - Werte) von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Tab. 12 Vergleich der Testosteronwerte von Kollektiv 1 und 2 durch den U - Test von Wilcoxon, Mann und Whithney:

<u>Rang=</u>	<u>Meßwert</u>	<u>Kollektiv</u>	<u>Rang=</u>	<u>Meßwert</u>	<u>Kollektiv</u>
<u>zahl</u>			<u>zahl</u>		
1	98	1	19	405	1
2	160	-1	20	406	1
3	266	1	21	410	2
4	300	2	22	421	1
5	301	1	23	426	2
6	311	1	24	428	2
7	315	1	25	455	2
8	319	1	26	456	1
9	319	1	27	468	2

Fortsetzung Tab. 12

Rang= zahl	Meßwert	Kollektiv	Rang= zahl	Meßwert	Kollektiv
10	339	1	28	470	2
11	346	2	29	487	2
12	350	2	30	537	1
13	357	1	31	566	2
14	371	1	32	645	2
15	375	2	33	660	1
16	381	2	34	714	2
17	394	1	35	885	2
18	395	1			

$R_1 = 263$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rang= zahlen)

$R_2 = 367$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rang= zahlen)

$n_1 = 19, n_2 = 16$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stich= probe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2)

$n_1 \times n_2 = 304$

$U_1 = 231$

$U_2 = 73$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($231 + 73 = 304$) stimmt

Prüfgröße $U = 73$

H_0 : Die Testosteronwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2

H_1 : Die Testosteronwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Für Androstendion wurden folgende Werte ermittelt:

KEV - Patienten:	Mittelwert:	112 ng/ dl
	Standardabw. (s):	36 ng/ dl
	Spannweite:	54 - 190 ng/ dl

Kontrollgruppe: Mittelwert: 136 ng/ dl
 Standardabw. (s): 50 ng/ dl
 Spannweite: 66 - 210 ng/ dl

Im Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben (U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (vgl. Tab. 13) ergibt sich bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 70. Die Prüfgröße, die Zahl 95, liegt somit über dem kritischen Wert. Das bedeutet die Annahme von H_0 : Die Androstendionwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen von Kollektiv 2.

Tab. 13 Vergleich der Androstendionwerte von Kollektiv 1 und 2 durch den U - Test von Wilcoxon, Mann u. Whitney

Rang=	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
zahl					
1	54	1	18	114	1
2	60	1	19	120	1
3	66	2	20	123	2
4	80	1	21	132	1
5	83	1	22	134	2
6	87	2	23	138	2
7	88	1	24	142	2
8	94	1	25	144	2
9	95	1	26	145	2
10	100	2	27	146	1
11	100	1	28	155	1
12	102	2	29	166	1
13	105	1	30	171	2
14	105	2	31	190	1
15	111	2	32	200	2
16	113	1	33	203	2
17	113	1	34	210	2

$R_1 = 266$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rang= zahlen)

$R_2 = 329$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rang= zahlen)

$n_1 = 18$, $n_2 = 16$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stich= probe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2

$n_1 \times n_2 = 288$

$U_1 = 193$

$U_2 = 95$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($193 + 95 = 288$) stimmt

Prüfgröße $U = 95$

H_0 : Die Androstendionwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

H_1 : Die Androstendionwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Die Bestimmung von FSH ergab folgende Werte:

KEV - Patienten:	Mittelwert:	2,25 ng/ ml
	Standardabw. (s):	2,58 ng/ ml
	Spannweite:	0,7 - 12,3 ng/ ml
Kontrollgruppe:	Mittelwert:	2,60 ng/ ml
	Standardabw. (s):	1,64 ng/ml
	Spannweite:	0,5 - 6,3 ng/ ml

Im Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben (U- Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) (vgl. Tab. 14) ergibt sich bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 74. Die Prüfgröße U_2 , die Zahl 108 liegt über dem kritischen Wert. Das bedeutet die Annahme von H_0 : Die FSH - Werte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen von Kollektiv 2.

Tab. 14 Vergleich der FSH - Werte von Kollektiv 1 und 2
durch den U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney

Rangzahl	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
1	0,50	2	19	1,9	1
2	0,70	1	20	1,9	1
3	0,70	1	21	1,95	2
4	0,80	2	22	2,0	2
5	0,80	2	23	2,1	1
6	1,0	1	24	2,2	1
7	1,1	1	25	2,3	2
8	1,2	1	26	2,5	1
9	1,3	1	27	2,65	2
10	1,3	1	28	3,0	2
11	1,35	2	29	3,2	2
12	1,5	1	30	4,0	2
13	1,5	1	31	4,4	2
14	1,5	1	32	4,6	1
15	1,6	2	33	5,0	2
16	1,7	2	34	6,3	2
17	1,7	1	35	12,3	1
18	1,75	1			

$R_1 = 298$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rang= zahlen)

$R_2 = 332$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rang= zahlen)

$n_1 = 19, n_2 = 16$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stich= probe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2)

$n_1 \times n_2 = 304$

$U_1 = 196$

$U_2 = 108$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($196 + 108 = 304$) stimmt

Prüfgröße $U = 108$

H_0 : Die FSH - Werte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

H_1 : Die FSH - Werte von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Für LH wurden folgende Werte gemessen:

KEV - Patienten:	Mittelwert:	1,79 ng/ ml
	Standardabw. (s):	0,75 ng/ ml
	Spannweite:	0,6 - 3,2 ng/ ml
Kontrollgruppe:	Mittelwert:	2,44 ng/ ml
	Standardabw.:	0,65 ng/ ml
	Spannweite:	1,8 - 4,0 ng/ ml

Im Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben (U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) (vgl. Tab. 15) ergibt sich bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 74. Die Prüfgröße U_2 , die Zahl 73 liegt somit unter dem kritischen Wert. Das bedeutet die Verwerfung von H_0 und die Annahme von H_1 : Die LH - Werte von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Tab. 15 Vergleich der LH - Werte von Kollektiv 1 und 2 durch den U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney

Rangzahl	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
1	0,60	1	19	2,0	1
2	0,75	1	20	2,15	2
3	1,0	1	21	2,2	1
4	1,2	1	22	2,3	2
5	1,2	1	23	2,3	2
6	1,3	1	24	2,4	2
7	1,4	1	25	2,5	2

Fortsetzung Tab. 15

Rangzahl	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
8	1,4	1	26	2,6	1
9	1,5	1	27	2,7	2
10	1,7	1	28	2,7	2
11	1,8	2	29	2,7	2
12	1,85	2	30	2,8	1
13	1,9	1	31	2,8	2
14	1,9	2	32	3,0	2
15	1,9	1	33	3,2	1
16	2,0	2	34	3,2	1
17	2,0	1	35	4,0	2
18	2,0	2			

$R_1 = 263$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen)

$R_2 = 367$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen)

$n_1 = 19, n_2 = 16$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2)

$n_1 \times n_2 = 304$

$U_1 = 231$

$U_2 = 73$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($231 + 73 = 304$) stimmt

Prüfgröße: $U = 73$

H_0 = Die LH - Werte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

H_1 = Die LH - Werte von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2

Die Bestimmung der Körperlänge in cm ergab folgende Werte:

KEV - Patienten:	Mittelwert:	168,4 cm
	Standardabw. (s):	6,7 cm
	Spannweite:	153,5 - 178 cm
Kontrollgruppe:	Mittelwert:	178,4 cm
	Standardabw. (s)	7,9 cm
	Spannweite:	168 - 193 cm

Im Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben (U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (vgl. Tab. 16) ergibt sich bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 74. Die Prüfgröße, die Zahl 52 liegt somit unter dem kritischen Wert. Das bedeutet die Verwerfung von H_0 und die Annahme von H_1 : Die Werte für die Körperlänge von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Tab. 16 Vergleich der Körperlängen von Kollektiv 1 und 2 durch den U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney

Rangzahl	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
1	153,5	1	19	174	2
2	159	1	20	174	1
3	161	1	21	174	2
4	161,5	1	22	174,8	1
5	163,5	1	23	175	1
6	165	1	24	175	1
7	166	1	25	176	1
8	167	1	26	178	2
9	167,5	1	27	178	1
10	168	1	28	179	2
11	168	2	29	180	2
12	168,5	1	30	180	2

Fortsetzung Tab. 16

Rangzahl	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
13	170	2	31	181,5	2
14	170	2	32	184	2
15	170	2	33	188	2
16	172	1	34	192	2
17	173	2	35	193	2
18	173,4				

$R_1 = 242$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen)

$R_2 = 388$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen)

$n_1 = 19, n_2 = 16$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2)

$n_1 \times n_2 = 304$

$U_1 = 252$

$U_2 = 52$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($252 + 52 = 304$) stimmt

Prüfgröße : $U = 52$

H_0 = Die Körperlängenwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

H_1 = Die Körperlängenwerte von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Für die Hodengröße wurden folgende Werte (in ml) gemessen:

KEV - Patienten:	Mittelwert:	18 ml
	Standardabw. (s):	5,4 ml
	Spannweite:	8,0 - 27,5 ml

Kontrollgruppe: Mittelwert: 17,8 ml
 Standardabw. (s): 5,2 ml
 Spannweite: 8,0 - 25 ml

Zur Bestimmung der verschiedenen Größen wurde für jede Person der Mittelwert aus beiden Hodengrößen verwendet.

Im Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben (U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) (vgl. Tab. 17) ergibt sich bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 74. Die Prüfgröße, die Zahl 149, liegt somit über dem kritischen Wert. Das bedeutet die Annahme von H_0 und die Verwerfung von H_1 : Die Hodenvolumina von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Tab. 17 Vergleich der Hodenvolumina von Kollektiv 1 und 2 durch den U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney

Rangzahl	Meßwert	Kollektiv	Rangzahl	Meßwert	Kollektiv
1	8	1	19	18	2
2	8	2	20	18	1
3	9	2	21	20	1
4	11	1	22	20	1
5	11	1	23	20,5	2
6	13,5	2	24	21,5	2
7	13,5	1	25	21,5	2
8	13,5	2	26	22	2
9	14,5	2	27	23	1
10	15	1	28	22,5	1
11	15	2	29	23	2
12	15	1	30	25	1
13	15,5	1	31	25	1
14	16	1	32	25	2
15	16	1	33	25	1
16	17,5	2	34	25	2
17	17,5	1	35	27,5	1
18	17,5	2			

$R_1 = 345$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen)

$R_2 = 285$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen)

$n_1 = 19$, $n_2 = 16$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2)

$n_1 \times n_2 = 304$

$U_1 = 149$

$U_2 = 155$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($149 + 155 = 304$)

Prüfgröße: $U = 149$

H_0 = Die Hodenvolumina von Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

H_1 = Die Hodenvolumina von Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

Bei der Beurteilung der Entwicklung der Schambehaarung fiel auf, daß nur sechs von insgesamt 19 nachuntersuchten Patienten bis zum Untersuchungstermin das Stadium 6 erreicht hatten. Andererseits hatten nur drei Probanden des Normalkollektivs dieses Stadium noch nicht erreicht. Diese drei Patienten waren alle jünger als 19 Jahre.

Vergleicht man die Testosteronwerte der Probanden mit Pubesstadium 6 aus beiden Gruppen, so ergibt sich nach dem U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (vgl. Tab. 18) bei doppelseitiger Fragestellung ($\alpha = 0,01$) als kritischer Wert für U die Zahl 10. Die Prüfgröße U_2 , die Zahl 15 liegt somit über dem kritischen Wert. Das bedeutet die Annahme von H_0 und die Verwerfung von H_1 : Die Testosteronwerte der KEV - Patienten mit Pubesstadium 6 sind im Mittel nicht verschieden von denen einer Kontrollgruppe mit Pubesstadium 6.

Tab. 18 Vergleich der Testosteronwerte von Probanden mit Pubesstadium 6 aus den Kollektiven 1 und 2 durch den U - Test von Wilcoxon, Mann und Whitney

<u>Rangzahl</u>	<u>Meßzahl Kollektiv</u>	<u>Rangzahl</u>	<u>Meßwert Kollektiv</u>
1	266	1	11
2	300	2	12
3	301	1	13
4	339	1	14
5	346	2	15
6	350	2	16
7	371	1	17
8	381	2	18
9	394	1	19
10	426	2	

$R_1 = 36$ (= Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen)

$R_2 = 154$ (= Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen)

$n_1 = 6, n_2 = 13$ (n_1 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 1, n_2 = Anzahl der Stichprobenwerte aus Stichprobe 2)

$n_1 \times n_2 = 78$

$U_1 = 63$

$U_2 = 15$

Kontrolle: $U_1 + U_2 = n_1 \times n_2$ ($63 + 15 = 78$) stimmt

Prüfungsgröße: $U = 15$

H_0 = Die Testosteronwerte von Patienten mit Pubesstadium 6 aus Kollektiv 1 sind im Mittel nicht unterschieden von denen des Kollektivs 2.

H_1 = Die Testosteronwerte von Patienten mit Pubesstadium 6 aus Kollektiv 1 sind im Mittel unterschieden von denen des Kollektivs 2.

7. 0 Diskussion der Ergebnisse

Schon in früheren Arbeiten (17) wurde darauf hingewiesen, daß die Beurteilung der Entwicklung der Schambehaarung einen ausgezeichneten Indikator für die Funktion der Testes darstellt. Dieser Eindruck hat sich in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt, wenn auch die Tatsache, daß nur 6 von 19 Patienten der KEV - Gruppe das Pubesstadium 6 erreicht hatten, dagegen nur 3 Patienten der Kontrollgruppe nicht, im Sinne einer endgültigen Aussage nicht überbewertet werden darf, da nicht alle sexuell maturen Männer das Pubesstadium 6 erreichen. Parallel dazu weichen auch die Testosteronplasmawerte signifikant von den Werten einer vergleichbaren normal entwickelten Personengruppe ab. Demgegenüber sind die Meßdaten der klinisch reifen KEV - Patienten im Mittel nicht unterschieden von denen der Kontrollgruppe.

Zusammenhänge zwischen der Hodengröße und der Höhe des Testosteronspiegels können nicht hergestellt werden. Das generative Epithel, das 9/10 des Hodenvolumens ausmacht, wird durch FSH stimuliert, während die Produktivität des endokrinen Gewebes von der Ausschüttung von LH abhängt. Tatsächlich existiert neben Testosteron auch für LH ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von H. Baier et al. (2) überein (vgl. Fig. 1 - 3 S. 22/23). Diese Autoren fanden einen starken Anstieg der Testosteronwerte bis zum 30. Lebensjahr und einen mit fortschreitendem Lebensalter immer mehr ansteigenden LH - Spiegel. Im Untersuchungsalter unserer Patienten ist also noch ein Anstieg der LH - und der Testosteronwerte zu erwarten. Der bei gleichem chronologischen Alter bestehende signifikante Unterschied kann nur durch das unterschiedliche "Reifungsalter" beider Gruppen erklärt werden. Dabei muß ungeklärt bleiben, ob dieser Reifungsrückstand der KEV - Gruppe nur durch eine individuell sehr stark variierende verzögerte Pubertät bedingt wird oder durch eine persistierende gonadale bzw. hypophysäre Insuffizienz, die das Erreichen einer vollen Maturität unmöglich macht.

Legt man der KEV die schon oben beschriebene enge Korrelation zwischen Größenalter, Skelettalter und sexueller Entwicklung zugrunde, so überrascht der signifikante Unterschied im Vergleich mit der Körperlänge des Normalkollektivs keineswegs. Während Bierich (5) für männliche KEV - Patienten eine mittlere Endgröße von 167 cm fand, ein Wert, der der Zehnerperzentile der Norm entspricht, liegt die mittlere Endgröße bei unserem Kollektiv bei 168 cm. Da die Eltern unserer Patienten eine Körpergröße aufweisen (Frauen: Mittelwert 161 cm, Männer: Mittelwert 173,7 cm), die nicht wesentlich von der Norm abweicht, ist wohl auch von der genetischen Komponente her bei unserem Kollektiv noch mit Wachstum zu rechnen. (Die durchschnittliche Körpergröße der Eltern bei Bierich liegt erheblich unter der Norm). Ob eine eventuell vorhandene Gonadeninsuffizienz bei einem Teil der Patienten im Endeffekt zu verstärktem Längenwachstum führt, kann zum Zeitpunkt der jetzigen Untersuchung noch nicht abgeschätzt werden.

Auch bei Nichtberücksichtigung des extremen FSH - Wertes von 12,3 ng/ ml sind die Werte der KEV - Patienten für FSH auf statistischem 1 % Niveau im Mittel nicht von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Da die Stichprobenvarianzen signifikant verschieden sind, ist der t - Test zum Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen nicht anwendbar. Nach H. Baier et al. (2) (vgl. Fig. 3 S. 23) nimmt der FSH - Plasmawert besonders stark vom Pubertätsalter bis etwa zum 30. Lebensjahr zu. Obwohl die Kontrollgruppe einen höheren Mittelwert für FSH - Werte zeigt, scheint die endokrine Sekretion von FSH nicht in dem Maße mit der Reifungsentwicklung zu korrelieren wie z. B. Testosteron oder LH!

Für die Höhe des Androstendionspiegels ist nicht nur die Nebennierenrinde sondern, wenn auch in geringerem Maße, die Leydigzellfunktion verantwortlich (14). Im Verhältnis zum Anstieg der Testosteronwerte während der Pubertät steigt Androstendion quantitativ schwächer an. So sind Auswirkungen auf den Plasmaspiegel von Androstendion, die z. B. durch Testosteron - Mangel bedingt sein könnten, schwer zu erkennen. Auswirkungen eine KEV auf die Funktion der Nebennierenrinde lassen sich aus der vorliegenden Untersuchung nicht ableiten.

8. 0 Zusammenfassung

19 Patienten, bei denen eine sog. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung diagnostiziert worden war, wurden im Alter von 17 bis 25 Jahren nachuntersucht. Neben der klinischen Untersuchung die die Bestimmung der Pubes - und Crinesstadien sowie der Körper - und der Hodengröße umfaßte, wurden mit Hilfe radioimmunologischer Methoden die Hormone LH, FSH, Testosteron und Androstendion bestimmt.

Nur 6 von 19 Patienten der KEV - Gruppe hatten das Pubesstadium 6 erreicht, dagegen nur 3 Personen der Kontrollgruppe nicht. Diese Tatsache darf im Sinne einer endgültigen Aussage nicht überbewertet werden, da nicht alle sexuell maturen Männer das Pubesstadium 6 erreichen.

Die Testosteronwerte von 8 Patienten liegen unterhalb der 2 Sigmagrenze der Werte eines entsprechenden Vergleichskollektivs. Nur 9 von 19 Patienten erreichen LH - Werte, die innerhalb des normalen 2 Sigma - Bereiches liegen. Die FSH - und Androstendionwerte des Patientenkollektivs unterscheiden sich nicht signifikant von denen des Normalkollektivs, ebenso die Werte für die Hodengröße.

Für die Körpergröße ergeben sich bei 11 der 19 Patienten Werte unterhalb des 2 Sigmabereichs des Normalkollektivs. Trotz des signifikanten Unterschieds beider Kollektive für die Testosteron - und LH - Hormonwerte, muß beim jetzigen Untersuchungsalter der Patienten offen bleiben, ob bei der sog. KEV teilweise ein bedingter Hypogonadismus lebenslanglich persistiert, oder ob dieser Rückstand in den folgenden Jahren aufgeholt werden kann. Erst weitere Untersuchungen der Patienten in einem größeren zeitlichen Abstand werden diese Frage klären helfen.

Eine Beurteilung der psychischen Entwicklung scheint bei der Vielzahl interferierender sozialer Faktoren unmöglich. Eine gewisse Unsicherheit und Zurückhaltung im Umgang mit Gleichaltrigen ist bei einem Teil der untersuchten Patienten jedoch mit Sicherheit zu erkennen.

9.0 Literaturverzeichnis:

- (1) Apter, D. and Vihko, R.: Serum Steroid Hormones
 in Girls 7 - 17 Years of Age
 Vortrag auf dem III^d International
 Symposium on Pediatric and Adolescent
 Gynecology Lausanne 25 - 27 III 1976
- (2) Baier, H. G. Biro and K. F. Weinges: Serum levels
 of FSH, LH and Testosterone in Human Males,
 Horm. Met. Res. 6, 514 - 516, 1974
 Georg Thieme Verlag Stuttgart
- (3) Bidlingmaier, F, et al.: Radioimmunologische Bestimmungen
 - eine neue Meßtechnik,
 Techn. Med. 4, 135, 1974
- (4) Bierich, J. R., B. Brodt, D. Gupta und D. Schönberg:
 Über die Konstitutionelle Entwicklungs=
 verzögerung,
 M. schr. Kinderheilkunde 120, 334 - 341,
 1972, Springer - Verlag 1972
- (5) Bierich, J. R.: Störungen der sexuellen Reifung
 M. schr. Kinderheilkunde 109, 140, 1961
- (6) Bierich, J. R.: Pubertas praecox und pubertas tarda,
 Endokrinologie der Reifung und Entwick=
 lung,
 Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 16, 185f.,
 1970

- (7) Blunck, W., Giertmühlen, F., Bierich, J. R.:
Journal of Neuro - visceral relations,
Suppl. 19, 635, 1971
- (8) Decourt, J., Doumic, J. M.:
Sem. Hop. Paris 34, 2349, 1958
- (9) Doering, C. H., Helena C. Kraemer, H. Keith,
H. Brodie and David A. Hamburg:
A Cycle of Plasma Testosterone in the
Human Male
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism March 40, 498, 1975
- (10) Ducharme, J. R., M. G. Forest, E. de Peretti:
Plasma Adrenal and Gonadal Sex Steroids
in Human Pubertal Development,
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism 3, 42, 1976
- (11) Ducharme, J. R.: siehe 468 in (9)
- (12) Falman, C. and Winter, J. S. D.: Gonadotropins and
Sex Hormone Patterns in Puberty: Clinical
Data,
Control of the Onset of Puberty 35 - 36
1972, John Wiley & Sons, New York, Lon-
don, Sydney, Toronto
- (13) Forest, M. G., Cathiard, A. A. M., and Bertrand, J. A.:
Total and Unbound Testosterone Levels
in the Newborn and in Normal and Hypo-
gonadal Children: Use of a Sensitive
Radioimmunoassay for Testosterone
J. Clin. Endocr. 36, 1132, 1973

- (14) Greulich, W. W., Dorfman, R. J., Catchpole, H. R.,
Solomon G. J. and Culotta, S. C.:
Monogr. Soc. Res. Child Develop. 7, No 3
1942
- (15) Horton, R., Tait, J. F.: In vivo studies of steroid
dynamics - androstendion and testosterone
in Androgens in normal and pathological
conditions,
Proc. 2nd Symp. Steroid Hormones, ed. by
A. Vermeulen and D. Exley, p. 199.
Amsterdam: Excerpta medica Foun. 1966
- (16) Jenner, M. R., Kelch, R. P., Kaplan, D. L., and Grumbach,
M. M. : Plasma estradiol in prepu=
bertal children, pubertal females, and in
precocious puberty, premature thelarche,
hypogonadism, and in a child with a femi=
nizing ovaroian tumor,
J. Clin. Endocrin. Metab. 34: 521, 1972
- (17) Knorr, D., Bidlingmaier, F., Butenandt, O., Fendel, H.,
and Ehart - Wehle, R.: Plasma Testosterone
in Male Puberty 1. Physiology of plasma
testosterone 1973
Acta Endocrinologica 75, 195 - 204, 1974
- (18) Knorr, D.: siehe 181 in (17)
- (19) Kulin, H. E. and Reiter, E. O.: Delayed Sexual
Maturation,
Control of the Onset of Puberty 242, 1972
John Wiley a. Sons, New York, London, Syd=
ney, Toronto

- (20) Lábhart, A. : Der männliche Hypogonadismus, 3. Untersuchungsgang und Einteilung, zweite, neu bearbeitete Auflage 470, 1971
Springer - Verlag Berlin, Heidelberg, New York
- (21) Lee, P. A., Midgley, A. R. and Jaffe, R. B.: Regulation of human gonadotropins VI. Serum follicle stimulating and luteinizing hormone determinations in children,
J. Clin. Endocrin. Metab. 31: 248, 1970
- (22) Leymarie, P., Roger, M., Castanier, M. and Scholler, R. Circadian variations of Plasma Testosterone and Estrogens in normal Men,
J. of Steroid Biochemistry 5 167 - 171, 1974
- (23) Murray, M. A. F. and Corker, C. S.: Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Plasma samples. Taken at 10 - Minute intervals in Normal Men,
J. Endocr. 56, 157 - 158, 1973
- (24) Nieschlag, E., Kley, H. K., Wiegelmann, W., Solbach, H. G., Krüskemper, H. L.: Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des erwachs. Mannes
Dtsch. med. Wschr. 98, 1284 - 1291, 1973
- (25) Penny, R., Guyda, H. J., Baghdassarian, A., Johanson, A. J., and Blizzard, R. M.:
Correlation of serum follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) as measured by radioimmunoassay in disorders of sexual development,
J. Clin. Invest. 49: 1847, 1970

- (26) Prader, A., Verzögerung von Wachstum und Pubertät,
Deutsches Ärzteblatt 1, 2333, 1970
- (27) Prader, A., Die benigne Verzögerung von Wachstum und
Pubertät und deren Abgrenzung von echten
Endokrinopathien
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76, 319, 1970
- (28) Rappaport, R., : Pädiatr. Fortbildungs - Kurse 23,
25, 1968
- (29) Reinberg, A., Laouey, M., Chauffournier, J.- M. and
Cerrelin, F.: Circannual and Circadian
Rhythmus in Plasma testosterone in five
healthy young parisian male
Acta Endocrinologica 80, 232 - 743, 1975
- (30) Root, A. W.,: Endocrinology of puberty
The Journal of Pediatrics 83, 1 : 9 1973
- (31) Root, A. W., Moshang, T., Jr., Bongiovanni, A. M., and
Eberlein, W. R.: Concentrations of plasma
luteinizing hormone in infants, children
and adolescents with normal and abnormal
gonadal function,
Pediatr. Res. 4: 175, 1970
- (32) Rosenstern, I.: Über temporäre Disharmonien der
körperlichen Entwicklung im Kindesalter,
Kinderärztliche Praxis 4, 18, 1933
- (33) Tanner, J. M. : Die Entwicklung der Fortpflanzungs=
organe,
Wachstum und Reifung des Menschen, Stutt=
gart: Georg Thieme - Verlag 40, 1962

- (34) Teller, W. : Nebennierenrindenhormone in der Präpubertät und Pubertät,
Wiener klinische Wochenschrift 83, 23,
413 - 416
- (35) Vermeulen, A., Rubens, R., Verdonck, L.: Testosterone
secretion and metabolism in male senescence
J. clin. Endocr. 34, 730, 1972 a
- (36) Weiland, R. G., Yen, S. S. C., and Pohlman, C.,:
Serum testosterone levels and testosterone
binding affinity in prepubertal und adolescent
males; Correlations with gonadotropins,
Am. J. Med. Sci. 259: 358, 1970
- (37) Wieringen, J. C., van, Wafelbakker, F., Verbrugge, H.P.,
De Haas, J. H. : Groeiniagrammen Nederland 1965. Groningen Wolters - Nordhoff,
N. V., 1968
- (38) Wilkins, L.: Retardation of the onset of adolescence
The diagnosis and treatment of endocrine
disorders in childhood and adolescence,
204, 3 rd ed., 1965, Springfield, III:
CH Thomas
- (39) Williams, B. M., Horton C. E. and Palmer, R. F.:
The Measurement of Testosterone in Plasma
Clinical Endocrinology 3, 397 - 410, 1974
- (40) Winter, J. S. D., and Faiman, C.: Pituitary - gonadal
relations in male children and adolescents
Pediatr. Res. 6 : 126, 1972

- (41) Yen, S. S. C., Vicic, W. J., and Kearcher, D. V.:
Gonadotropin levels in Puberty. I. Serum
luteinizing hormone,
J. Clin. Endocrinol. Met. 29 : 382, 1969
- (42) Yen, S. S. C. and Vicic, W. J.: Serum follicle
stimulating hormone levels in Puberty
Am. J. Obstet. Gynecol. 106: 134, 1970
- (43) Züblin, W. : Psychologie des Pubertätsalters,
Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 16, 195 - 198
1970 by Springer - Verlag Berlin, Heidel=
berg, New York

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Knorr für die Vergabe des Themas der vorliegenden Untersuchungen. Seine Unterstützung bei der klinischen Untersuchung der Patienten und die vielen Hinweise und Anregungen haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Butenandt und Herrn Priv. Doz. Dr. Bidlingmaier für die Unterstützung bei der Beurteilung der Laborwerte und manchen wertvollen Literaturhinweis.

Für die freundliche Erlaubnis Zöglinge des Schülerheims Albertinum zu untersuchen möchte ich dem Direktor Hochw. H. Pfanzelt recht herzlich danken.

Die Mitarbeit dieser jungen Männer sowie zahlreicher Medizinstudenten war für die Erstellung von Normalwerten unentbehrlich.

Nicht zuletzt möchte ich mich recht herzlich bei den medizinisch - technischen Assistentinnen der Endokrinologischen Abteilung der Kinderklinik, bei Frau Stoll, Frau Grove und Frau Kapp, besonders aber bei Frau Diepolder und Frau Wohlfahrt für die radioimmunologische Bestimmung der Hormonwerte bedanken.

LEBENS LAUF

Am 22. März 1950 wurde ich, Alois Bunk, als einziges Kind des Steuerinspektors Alois Bunk und seiner Ehefrau Josefa, geborene Deininger, in Dillingen / Donau geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich ebenso wie die gesamte Schulzeit in Dillingen.

Ab 1956 besuchte ich die ersten vier Klassen der kath. Knabenvolksschule, ab 1960 das Johann - Michael - Sailer - Gymnasium. Im Sommer 1969 legte ich die Reifeprüfung für das Humanistische Gymnasium ab.

Vom 1. Juli 1969 an leistete ich beim Panzeraufklärungsbataillon 10 in Ingolstadt als " Soldat auf Zeit " meinen Wehrdienst ab. Am 30. Juni 1971 wurde ich als Leutnant der Reserve entlassen.

Seit der Wintersemester 1971/72 bin ich als Student der Medizin an der Ludwig - Maximilians - Universität in München immatrikuliert.

1972 legte ich die naturwissenschaftliche, 1974 die ärztliche Vorprüfung ab.

Den klinischen Teil meines Studiums habe ich nach den Übergangsbestimmungen der Ausbildungsordnung nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte (AO) absolviert.

Im Frühjahr 1975 legte ich den ersten, im Frühjahr 1977 den zweiten und nach dem " Praktischen Jahr " im Frühjahr 1978 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

